

**PERBEDAAN EFEKTIVITAS ANESTETIKUM ANTARA ZOLETIL-
ACEPROMACIN DAN KETAMIN- ACEPROMACIN PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*)**

*(The Difference In The Effectiveness of Combination of Anesthetic Zoletil -
Acepromazine And Ketamine– Acepromazine in Rats (*Rattus norvegicus*))*

Retina Yunani¹, Era Hari Mudji², Desty Apritya²

¹Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Hewan UWKS

²Laboratorium Klinik Hewan Fakultas Kedokteran Hewan UWKS

Jl. Dukuh Kupang Barat VI/1 Surabaya

Email : era.hari@yahoo.co.id

ABSTRACT

The aim of this research was to find out the effects of zoletil–acepromacin and ketamin–acepromacin as general anaesthetics on heartbeat, respiratory rate, body temperature, onset of action and duration of action in rat. This research used much as 27 rats and were divided into 3 group of treatments. P0 as a control group was injected with aquabidest by intraperitoneal injection. P1 was injected with atropine sulphate (0,05mg/kg BW) SC for premedication and ketamin (75mg/kgBW) - acepromacin (2,5 mg/kg BW) by IP as anaesthetic. P2 was injected with atropine sulphate (0,05mg/kg BW) SC for premedication and zoletil (50mg/kgBW) - acepromacin (2,5 mg/kg BW) by intraperitoneal as anesthetic. The results showed that the combination of Ketamin-Acepromacin and Zoletil-Acepromacin depress the heart beat and respiratory rate. The body temperature in P2 were recorded lower than in P1. However, the onset of action and duration were longer in P1 than in P2.

Key words :ketamin, zoletil, acepromacin,Rattus norvegicus

PENDAHULUAN

Anestesi adalah keadaan tidak peka terhadap rasa sakit, dimaksudkan agar hewan tidak menderita, hewan menjadi tenang dan mudah dikendalikan. Anestesi dibutuhkan pada tindakan yang berkaitan dengan pembedahan, karena dalam waktu tertentu harus dapat dipastikan hewan tidak dapat merasakan nyeri sehingga

tidak menimbulkan penderitaan bagi hewan (Sardjana dan Kusumawati, 2004).

Pemilihan obat anestesi yang tepat dan cara pemberian yang benar akan meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan terhadap sistem tubuh, khususnya pada sistem kardiovaskuler, sistem respirasi dan temperatur tubuh.

Hal ini disebabkan hampir semua jenis obat anestesi menimbulkan efek samping terhadap sistem kardiovaskuler, sistem respirasi dan temperatur tubuh (Hall dan Clarke, 1983).

Ketamin merupakan jenis obat anestesi yang dapat digunakan pada hampir semua jenis hewan (Hall dan Clarke, 1983). Ketamin dapat menimbulkan efek yang membahayakan, yaitu takikardia, hipersalivasi, meningkatkan ketegangan otot, nyeri pada tempat penyuntikan, dan bila diberikan dalam dosis yang berlebihan akan menyebabkan pemulihan berjalan lambat dan bahkan membahayakan (Jones *et al.*, 1997).

Zoletil sebagai preparat anestetika berisikan tiletamin sebagai transquilizer mayor dan zolazepam sebagai *musclerelaxant*. Obat ini memberikan anestesi general dengan waktu induksi yang singkat dan sangat sedikit memberikan efek samping

karenanya menjadi anestetika pilihan yang memberikan tingkat keamanan yang tinggi dan maksimal (Hilbery *et al.* 1992; Dana *et al.* 1998; Sophia, 1998).

Penggunaan hewan coba dalam penelitian biomedis, akhir-akhir ini semakin banyak dilakukan. Sejalan dengan hal tersebut, perlu suatu pengetahuan yang mendasar mengenai manajemen, penanganan dan kesehatan hewan coba (Susilo, 2009). Hewan percobaan yang sering digunakan untuk penelitian antara lain mencit, tikus, kelinci dan marmut. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu hewan percobaan yang sering dipakai dalam penelitian. Pada penelitian ini akan diteliti efektifitas zoletil – acepromacin dan ketamin-acepromacin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dilihat berdasarkan frekuensi denyut jantung, frekuensi respirasi, temperatur, mula kerja obat dan lama kerja obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental. Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 27 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dan telah dinyatakan sehat berdasarkan pemeriksaan klinis. Tikus diadaptasikan selama dua minggu dan dikandangkan secara individu. Sebelum dilakukan anestesi untuk operasi, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam. Hal ini dilakukan untuk menghindari reflek

muntah yang disebabkan oleh penggunaan obat anestesi.

Tikus dikelompokkan menjadi 3 kelompok: kelompok P0 (kontrol) tikus diberi injeksi aquabides (lengkapi dengan dosis). Kelompok perlakuan pertama (P1), tikus diinjeksi atropine (0,05 mg/kg BB) secara sub kutan dan ditunggu selama 10 menit sebelum dilakukan anestesi dengan kombinasi ketamin (75 mg/kg BB) acepromacin (2,5 mg/kg BB) secara intra peritoneal. Kelompok perlakuan kedua (P2), tikus

diinjeksi atropine (0,05mg/kg BB) secara subcutan dan ditunggu selama 10 menit sebelum dilakukan anestesi dengan kombinasi zoletil (50 mg/kg BB) secara intramuskular – acepromacin (2,5 mg/kg BB) secara intra peritoneal.

Penentuan frekuensi denyut jantung dilakukan dengan menggunakan stetoskop yang ditempelkan pada bagian thorax tikus dan hasil pengamatan yang diperoleh setiap 1 menit dan dihitung menggunakan manual *counter*. Frekuensi respirasi dihitung dengan cara

melihat pergerakan abdomen (naik-turun) selama 1 menit dan dihitung menggunakan manual *counter*. Pengukuran temperatur tubuh tikus dilakukan dengan memasukkan termometer digital dalam anus. Pengukuran mula kerja obat dihitung mulai obat diinjeksikan hingga tikus menunjukkan reflek tertidur (teranestesi), sedangkan durasi obat dihitung mulai tikus teranestesi hingga tikus terbangun yang dihitung menggunakan *stopwatch*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pemeriksaan Pulsus Tikus

Hasil analisis data dengan SPSS didapatkan hasil $P \geq 0,05$ yang menunjukkan tidak berbeda nyata, sehingga dapat diartikan tidak ada hubungan antara waktu dengan perlakuan. Namun, berdasarkan hubungan antar perlakuan menunjukkan $P \leq 0,01$ dan $P \geq 0,05$ menyatakan bahwa ada perbedaan antara perlakuan terhadap pulsus. Dan antara waktu menunjukkan $P \leq 0,01$ dan $P \geq 0,05$ menyatakan bahwa ada perbedaan antara waktu terhadap pulsus.

Pada masing-masing perlakuan terdapat perbedaan antara P0 dengan P1 dan P2, tetapi antara P1 dan P2 tidak berbeda ditunjukkan dengan superskrip. Pada masing-masing waktu penyuntikkan terdapat perbedaan antara sebelum penyuntikkan, tetapi antara waktu pada menit ke-30 dan ke-60 tidak ada perbedaan.

P1 dan P2 dapat menurunkan pulsus walaupun tidak berbeda

signifikan. Hal yang sama juga teramati pada waktu penyuntikkan menit ke-30 menit dan menit ke-60.

Hasil rata-rata jumlah pulsus pada pemberian ketamin-acepromacin dan zoletil-acepromacin, masing-masing mengalami penurunan setelah 30 menit penyuntikkan, sedangkan pada menit ke-60 setelah penyuntikkan mengalami peningkatan pulsus. Hal tersebut sesuai dengan pendapat Stoelting (2006), bahwa efek ketamin terhadap kardiovaskuler dapat meningkatkan tekanan darah arteri paru dan sistemik, begitu pula dengan zoletil. Menurut pendapat Wilson *et al* (1993), Tiletamin dan Zolazepam merupakan *cardiostimulator*, yaitu agen yang dapat merangsang kerja jantung. Sedangkan penurunan pulsus pada 30 menit pertama disebabkan efek acepromazin yang menghambat reseptor *postsinapis* dopamin dalam sistem saraf pusat dan menekan sistem dalam tubuh yang mengatur tekanan darah sehingga

mengakibatkan hipotensi dan bradikardia (Kaban, 2013).

merangsang pernafasan (Zunilda dan Elysabeth, 2012).

Hasil Pemeriksaan Respirasi Tikus

Berdasarkan hasil pemeriksaan respirasi didapatkan hasil $P \geq 0,05$ yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan nyata, dan tidak ada hubungan antara waktu dengan perlakuan terhadap jumlah frekuensi respirasi. Namun, antar perlakuan menunjukkan $P \leq 0,01$ yang berarti terdapat perbedaan antara perlakuan terhadap frekuensi respirasi. Oleh karena itu, dapat disimpulkan terjadi penurunan jumlah frekuensi respirasi antar perlakuan. Sedangkan berdasarkan perbandingan antar waktu menunjukkan $P \geq 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan antara frekuensi jumlah respirasi di setiap perbedaan waktu penyuntikan.

Hasil perhitungan jumlah respirasi pada perlakuan ketamin–acepromacin menunjukkan terjadi penurunan setelah 30 menit penyuntikan kemudian terjadi peningkatan pada 60 menit setelah penyuntikkan. Sedangkan pada perlakuan zoletil–acepromacin terjadi penurunan pada 30 menit dan 60 menit setelah penyuntikan. Penurunan frekuensi pernafasan ini berhubungan dengan mula kerja dimana tikus saat teranestesi lebih tenang sehingga terjadi penurunan frekuensi pernafasan dari sebelum perlakuan sampai saat teranestesi. Hal ini disebabkan efek dari acepromacin sebagai premedikasi yang dapat menurunkan frekuensi pernafasan (Plumb, 2002). Peningkatan pernapasan pada menit ke-60 setelah penyuntikkan disebabkan efek dari kerja ketamin yang

Hasil Pemeriksaan Temperatur Tikus

Hasil rata-rata dan standar deviasi temperatur tubuh tikus jantan menunjukkan $P \leq 0,01$ yang menunjukkan terdapat perbedaan nyata antar perlakuan dan waktu. Sedangkan untuk perbedaan antar perlakuan menunjukkan $P \leq 0,01$ yang berarti ada perbedaan antara perlakuan dengan temperatur. Dalam hal ini pada ke dua perlakuan tersebut menunjukkan penurunan temperatur.

Sedangkan pada perbedaan waktu menunjukkan $P \leq 0,01$ yang berarti terdapat perbedaan antara waktu terhadap temperatur tikus. Dalam hal ini dapat dikatakan bahwa semakin lama durasi kerja anestesi maka terjadi penurunan pada suhu tubuh tikus.

Pada hasil temperatur tikus pada perlakuan I menunjukkan penurunan suhu dengan rata-rata mencapai 34°C . Sedangkan pada perlakuan II temperatur tikus terjadi penurunan suhu hingga mencapai rata – rata 33°C pada 60 menit setelah penyuntikkan. Pada penelitian ini penggunaan kombinasi zoletil-acepromacin menunjukkan temperatur tubuh yang lebih rendah saat anestesi dibandingkan ketamin-acepromacin. Menurut Guyton dan Hall (1997), pemberian anestesi ketamin dapat menurunkan metabolisme di seluruh sel tubuh sehingga menimbulkan rangsangan kimia untuk menurunkan suhu tubuh. Hal ini diperkuat dengan pendapat Flecknell (1987) yang menyebutkan bahwa, temperatur hewan setelah pemberian ketamin dapat mencapai lama anestesi pada pemulihan kesadaran kembali pasien sampai beberapa jam sering

diikuti hypotermia. Sedangkan pada penggunaan zoletil sebaiknya tidak dianjurkan dengan kombinasi pemberian premedikasi derivat phenothiazine mengingat efek negatif yang terjadi pada kardiovaskuler dan depresi pernafasan serta terjadinya hypotermia (Sardjana *et al.* 1989). Pada penelitian ini, terjadi hypotermia, Namun kondisi tikus dalam keadaan yang baik dan dapat bangun dengan normal. Sesuai dengan pendapat Mullen (1987) yang menyebutkan bahwa Tiletamin mempunyai efek kataleptik dan bersifat lipofilik sehingga lebih cepat didistribusikan ke organ bervaskularisasi tinggi terutama otak. Gabungan Tiletamin dan Zolazepam (Zoletil) dapat meningkatkan kualitas dari masing-masing zat penyusun dan menghilangkan efek-efek negatif dibandingkan dengan penggunaan secara terpisah (Booth *et al.* 1977).

Hasil Perhitungan Onset of Action (OOA)

Lama mula kerja anestesi pada tikus jantan yang dianestesi ketamin-acepromacin (P1) berkisar antara 3 – 15 menit dengan rata-rata 8 menit, sedangkan (P2) zoletil-acepromazine berkisar antara 2-9 menit dengan rata-rata 4.67 menit. Sehingga dapat disimpulkan mula kerja tercepat adalah anestesi menggunakan zoletil-acepromacin (P2).

Hasil uji analisa ANOVA terhadap mula kerja anestesi dari masing-masing perlakuan menunjukkan bahwa perlakuan yang menggunakan ketamin –acepromacin (P1) memiliki perbedaan yang sangat nyata ($P \leq 0,01$)

terhadap perlakuan yang menggunakan zoletil-acepromacin (P2).

Pada penggunaan ketamin-acepromacin, onset lebih lama dikarenakan ketamin melalui proses metabolisme terlebih dahulu sebelum diserap oleh tubuh (Poerwanto, 2010).

Hasil Perhitungan Duration of Action (DOA)

Waktu lama kerja obat atau waktu lama teranastesi tikus pada perlakuan I menunjukkan waktu tidur rata – rata 88 menit, sedangkan zoletil selama 334 menit. Hal ini menunjukkan bahwa waktu lama tidur zoletil lebih lama dibandingkan dengan ketamin. Hasil perhitungan waktu DOA didapatkan hasil $P \leq 0,01$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan sangat nyata antara kedua perlakuan tersebut.

Lama kerja obat anestesi ketamin menunjukkan bahwa ketamin memang digunakan untuk pembiusan jangka pendek yaitu dengan lama tidur 12-25 menit dengan pemberian secara intramuskular (Mutchler, 1991). Hal ini disebabkan ketamin mempunyai berat molekul yang kecil sehingga dengan

cepat melewati sawar darah otak (Siahaan, 2011). Namun, apabila ketamin dikombinasikan dengan acepromacin dapat memperpanjang lama tidur (Slatter, 2003). Hal tersebut disebabkan karena ada perpanjangan depresi pada susunan syaraf pusat (Sawyer, 1993). Selain itu kerja acepromacin juga menghambat reseptor sinaps dopamin yang bertugas mengatur aktivitas otak termasuk pusat tidur sehingga tidurnya menjadi lebih lama (Kaban, 2013). Sedangkan pada penggunaan zoletil-acepromacin, berdasarkan penelitian ini didapatkan kerja obat yang lebih lama dibanding dengan ketamin-acepromacin. Hal ini sesuai dengan Sonthonwax (1994), yang menyatakan bahwa lama anestesi pada pemberian zoletil lebih lama dibandingkan pemberian dengan ketamine. Selain itu, Hilbery *et al.* (1992) juga menyebutkan bahwa Pemberian zoletil juga memberikan waktu tidur cukup lama dengan lama tidur rata-rata mencapai lebih dari 1 jam.

SIMPULAN

Kesimpulan yang diperoleh dari hasil penelitian ini adalah:

1. Pemberian acepromacin-ketamin dan acepromacin-zoletil dapat menurunkan frekuensi pulsus dan respirasi
2. Pemberian acepromacin-zoletil menyebabkan penurunan

temperatur lebih rendah daripada acepromacin-ketamin

3. Mula kerja anestesi pada acepromacin-zoletil lebih cepat dibandingkan acepromacin-ketamin
4. Lama kerja anestesi acepromacin-zoletil lebih lama dibandingkan acepromacin-ketamin.

Saran

1. Pemilihan obat anestesi untuk operasi besar (waktu lama) sebaiknya menggunakan zoletil-acepromacin, sedangkan untuk operasi kecil (waktu pendek) dapat menggunakan ketamin-acepromacin.

2. Kombinasi Acepromacin dengan ketamin dan zoletil dinilai aman untuk tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Booth NH, D.M. J.I. Mayer, dan L.E.McDonald. (1977). *Veterinary Pharmacology*. USA The Iowa State University Press. 295- 297.
- Flecknell P. 2000. *Manual of Rabbit Medicine and Surgery*. England. British Small Animal Veterinary Association.
- Guyton AC, Hall JE. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* edisi 9. Indonesia. EGC.
- Hall LW, Clarke KW. 1983. *Veterinary Anaesthesia* 9th. Ed. London. Bailliere Tindall. Pp. 58, 60, 308.
- Jones LM, Booth NH, McDonald LE. 1997. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. New Delhi. Oxford and IBH Pub. Co. Pp292-365.
- Kaban IKB. 2013. *Pengaruh Acepromacin Sebagai Preanastesi dan Sebagai Campuran Anestetika Ketamin Terhadap Onset Dan Durasi Anestesi Pada Kucing*. Yogyakarta. Skripsi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gajah Mada.
- Mullen JM, Lehman J, Bohacek R, Fisher RS. 1987. Tiletamine Is A Potent Inhibitor of N-Methyl-Aspartate Induced Depolarization in Rat Hippocampus and Striatum. *J.Pharmacol, Exp. Ther.* 243 (3): 915-200. (Medline).
- Mutschler E. 1991. *Dinamika Obat*. Edisi 5. Diterjemahkan oleh Widiyanto MB dan A.S. Ranti. Bandung. Penerbit ITB.
- Plumb DC. 2002. *Veterinary Drug Handbook* 4th Ed. USA. Iowa State Press.
- Sardjana IKW, Kusumawati D. 2004. *Anestesi Veteriner Jilid I*. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press. Bulaksumur, p.1-49
- Slatter D. 2003. *Textbook of Small Animal Surgery Volume 2* 3th edition. Philadelphia. Saunders, An Imprint of Elsevier Science.
- Stoelting H. 2006. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 4th Ed. Philadelphia: Williams and Wilkins.
- Susilo A. 2009. *Manajemen dan Penelitian Kesehatan dengan Hewan Coba*. Jakarta. Warta UII.
- Wilson RP, Zagon LS, Laracch DR, Lang CM. 1993. Cardiovascular and Respiratory Effect of Tiletamin-Zolazepam. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 44(1): 1-8. (Medline)
- Zulnida DS, Elysabeth. 2012. *Anestesi umum dalam Farmakologi dan Terapi* edisi V. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.